

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

310

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel GAIGNAIRE

Né le 27 Février 1912, à Tananarive (Madagascar)

INDICATIONS ET RÉSULTATS
DE L'HISTAMINE INTRADERMIQUE
DANS LES ALGIES

Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1938

ANNÉE 1938

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel GAIGNAIRE

Né le 27 Février 1912, à Tananarive (Madagascar)

INDICATIONS ET RÉSULTATS DE L'HISTAMINE INTRADERMIQUE DANS LES ALGIES

Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	OLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des ma-	GUILLAIN.
ladies de l'encéphale.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CUNEO
Clinique des maladies du système nerveux	GOSSET
Clinique des maladies infectieuses.....	GREGOIRE
Clinique chirurgicale.....	LENCRMANT.
	TERRIEN.
Clinique ophtalmologique.....	MARION.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	RATHERY.
pédie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SERGENT.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	EEZANÇON.
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la Tuberculose.....	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	LAUBRY.
dulte	CROUZON.
Clinique cardiologique	HOVELACQUE
Assistance Médico-Sociale.....	MULON.
	OLIVIER.
Professeurs sans chaire.....	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. MENEGAUX
 Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale..... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ÉTIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CATHALA.
 Pathologie médicale..... CHEVALLIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie .. HALPHEN.
 Pharmacologie HAZARD.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.

Obstétrique LANTUÉJOUL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE GUY.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Neurologie et Psychiatrie LEVY-VALENSI.
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOLLARET
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Anatomie pathologique.. OBERLING.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT-LUTAILLIS
 Médecine légale..... PIEDELIEVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Chimie biologique..... SANNIÉ.
 Pathologie chirurgicale.. SÈNEQUE.
 Pathologie expérimentale TROISIER.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Anatomie pathologique.. LEROUX.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
CHIRAY.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
PASTEUR-VALLERY-
RADOT.
SEZARY.

Clinique
médicale

MM.

BASSET.
BROcq.
CADENAT.
HEITZ-BOYER.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
SCHWARTZ.
VELTER.

Clinique
chirurgicale

MM.

ECALLE
LE LORIER
LEVY-SOLAL
METZGER

Clinique obstétricale..

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Stomatologie.....	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

IV. — ADDRESS CHARGES DE LOUVE
DU CHATEAU ANGEVINE

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Médecin des Hôpitaux de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qu'il veuille bien trouver ici
le témoignage de ma vive gra-
titude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR SOULIE

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Témoignage de vive recon-
naissance pour l'aide qu'il m'a
donnée.*

INTRODUCTION

Cette modeste contribution à l'étude de l'action analgésique de l'histamine a pour seul but de confirmer par nos quelques observations les résultats intéressants que donne cette méthode dans le traitement d'affections multiples que relie un seul symptôme commun : la douleur, cette monnaie courante de notre art contre laquelle nous nous trouvons si souvent désarmés. Contre elle, l'injection intradermique d'histamine réussira bien souvent là où ont échoué les révulsifs et les baumes, bref, tout l'arsenal courant du médecin.

Après un bref historique, nous étudierons d'abord la pharmacodynamie générale de l'histamine et plus particulièrement son action analgésique. Nous verrons ensuite les indications en même temps que les résultats de la méthode. Nous terminerons enfin par l'exposé succinct et les conclusions de quelques observations personnelles.

PREMIÈRE PARTIE

Notions générales sur l'Histamine

HISTORIQUE

L'histamine, découverte par Barger et Dale en 1909, s'est révélée comme une substance intéressante entre les mains de ses expérimentateurs par l'importance et la diversité de ses effets physiologiques et pharmacodynamiques.

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE L'HISTAMINE

En effet, comme nous le verrons plus loin en détail, l'histamine a une action locale qui lui est propre sur la circulation sanguine périphérique au point même de son application. La réaction cutanée qu'elle provoque a été mise en évidence et étudiée complètement par Lewis qui lui a donné son nom.

Plus tard, son rôle important dans les phénomènes de chocs et d'anaphylaxie en a fait dans ces affections

un traitement souvent efficace. Journallement, des travaux de plus en plus nombreux révèlent son importance jusqu'alors insoupçonnée dans les processus physiologiques de l'organisme.

Son rôle antialgique, qui nous intéresse plus particulièrement ici, est étudié, dès 1927, par Friedlander et Peton qui l'utilisent avec succès dans le traitement des migraines. Son analogie d'action avec les révulsifs courants a incité Deutsch à l'utiliser dans les indications multiples de ces derniers. Paolo Jacchia confirme les bons résultats de ce nouveau traitement de la douleur. Parmi les auteurs qui ont consacré des travaux à ce problème qui nous intéresse, nous devons particulièrement citer le Professeur Roussy, Delherm. Gadjos, Piquet en France, Wussenbach, Perles, Francon et Gowaerts en Belgique, Bettmann, Laqueur, Vas, Prumpp et Burkardt en Allemagne, Deutsch, Koppits, Isekutz en Hongrie, le Professeur Jacchia, en Italie.

HISTAMINE INTRADERMIQUE

Comme nous le verrons, l'injection intradermique semble assurer à l'histamine son maximum d'efficacité. Or, l'introduction par cette voie d'une solution quelle qu'elle soit, possède un effet analgésique net. C'est ainsi que, dès 1924, Lemaire emploie les injections intradermiques dans le traitement des algies viscérales en utilisant une solution de novocaïne au siège cutané de projection de la douleur profonde. De son côté, Jarricot consacre une partie de sa thèse à l'his-

toire de cette méthode d'injection locale, mettant en évidence l'action particulière de l'injection intradermique d'eau pure aux doses minimales de 1/4 à 1/2 cc. Il publie d'intéressantes observations prouvant l'action antalgique très nette de l'eau distillée injectée dans le derme « loco dolenti ».

Les problèmes que soulèvent ces recherches demandent pour être définitivement élucidés des connaissances plus précises sur la physio-pathologie des voies encore obscures de la sensibilité douloureuse.

L'emploi pour ces injections de ce produit éminemment actif qu'est l'histamine semble accroître encore et prolonger l'action analgésique recherchée.

Conclusion.

En résumé, les travaux précédemment cités permettent d'établir que :

1° l'injection intradermique de toute substance « loco dolenti » est douée d'une action antalgique ;

2° la voie intradermique augmente la rapidité et l'efficacité d'action des substances neurotropes (histamine en particulier), en rendant l'effet analgésique plus durable ;

3° l'histamine en injection intradermique, par ses puissantes propriétés vaso-dilatatrices sur les capillaires agit très efficacement dans le traitement de la douleur.

LA PHARMACODYNAMIE GÉNÉRALE DE L'HISTAMINE

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DE L'HISTAMINE

L'histamine a une configuration chimique très voisine de l'histidine, et pour certains auteurs, sa libération dans l'organisme serait liée à une réaction chimique modifiant cet amino-acide au sein des cellules vivantes.

Elle se rencontre en quantités importantes et variables dans les différents tissus de l'économie, en particulier le poumon.

Sa synthèse chimique a été réalisée par Windaus et Vagt, puis, par Syman.

Biologiquement l'histamine provoque :

1° une contraction des muscles lisses de l'intestin et de l'utérus ;

2° une chute de la tension artérielle ;

3° une sécrétion gastrique après injection sous-cutanée.

PHARMACODYNAMIE GÉNÉRALE

L'effet pharmacodynamique de l'histamine est très complexe. Stimulant toute une série d'organes à muscles lisses, elle provoquerait également l'évacuation de la vésicule biliaire. L'histamine agit sur le cœur, augmentant les contractions cardiaques aux doses élevées. Elle déclanche une hypersécrétion des glandes lacrymales bronchiales, salivaires, intestinales, pancréatiques. Elle peut modifier la formule sanguine.

Mais, ses effets les plus importants du point de vue qui nous intéresse, sont ceux qu'elle exerce sur la circulation périphérique. Comme l'ont montré Dale et Richards, l'histamine peut provoquer une dilatation ainsi qu'un rétrécissement des vaisseaux. Les capillaires sont dilatés, les artères et les artérioles rétrécis. La dilatation des capillaires se produit sous l'effet d'une dose d'histamine moindre que celle qui est nécessaire à la vaso-constriction des artères et des artérioles. Avec l'adrénaline, tous trois semblent jouer un rôle important dans la physiologie des vasos-contractions et vaso-dilatations.

La dilatation des capillaires par l'histamine explique une grande partie de son action thérapeutique, parce qu'elle provoque une sorte de révulsion locale.

Mais, l'action cutanée de l'histamine constitue le phénomène le plus intéressant provoqué par cette substance. Quel que soit son mode d'introduction dans l'épiderme, on voit toujours apparaître les trois phénomènes suivants qui forment la « triade réactionnelle de Lewis » et qui sont :

a) une rougeur locale plus ou moins étendue qui apparaît au lieu même de la piqûre dix à vingt secondes après celle-ci ;

b) une réaction érythémateuse dite « réflexe » appelée également aréole rouge, de dimensions variables, à limites périphériques ;

c) une boule d'oédème qui se forme au point de l'injection au bout de deux à trois minutes.

Le Professeur Roussy et son collaborateur ajoutent à la triade réactionnelle, un quatrième élément qui se composerait de nombreuses taches anémiques perceptibles au voisinage de l'aréole rouge.

L'action cutanée est souvent accompagnée d'une sensation de démangeaison.

Cette réaction d'ailleurs varie avec l'âge, la région, la position du membre.

Roussy et Mossinger ont montré l'importance des centres du névrisme dans les modifications de l'érythème réflexe, qui fait défaut chez les hémiplogiques et les paralogiques dans les zones anesthésiées.

Le mécanisme même de la triade réactionnelle de Lewis a été très discuté (Lewis, Krogh et Dale, enfin Roussy et Mossinger). Il semble encore impossible à l'heure actuelle de se prononcer définitivement sur cette question. Cependant, la connaissance du rapport de l'érythème réflexe avec le système nerveux permettrait de comprendre l'élément qui nous intéresse plus particulièrement ici, c'est-à-dire l'action analgésique de l'histamine intradermique. La sensation de démangeaison dans le territoire de la peau soumis à l'action

de cette substance, l'augmentation de la sensibilité douloureuse à la pointe aïgue démontrée par Deutsch, la diminution de la sensibilité au froid prouvent l'effet de l'histamine sur la sensibilité superficielle. Les agents révulsifs appliqués couramment contre la douleur provoquent la triade réactionnelle. Son apparition est ramenée à la production d'histamine sous l'effet de l'irritation de la peau. Ces observations ont permis de supposer l'action analgésique de l'introduction cutanée de l'histamine comme l'a fait Deutsch.

Après l'injection intra-dermique, la douleur diminue notablement, et peut même disparaître complètement. Une sensation d'engourdissement et de chaleur peuvent lui faire place momentanément. Il ne s'agit pas d'une action semblable à celle de la cocaïne, car la sensibilité de la peau reste entièrement conservée. L'effet calmant dure six à dix heures environ. Il peut atteindre 24 heures comme le prouve une de nos observations.

Son mécanisme est presque entièrement inconnu, mais semble étroitement lié à la triade réactionnelle de Lewis. C'est ainsi que la friction de la peau avec une solution ou une pommade à l'histamine ne provoque jamais la triade réactionnelle, elle est également incapable d'amener la moindre diminution des douleurs. D'autre part, l'injection sous-cutanée ou intra-musculaire est également inefficace contre les douleurs superficielles et ne détermine jamais les trois réactions de Lewis. Les essais négatifs des injections intramusculaires et hypodermiques d'hystamine faits

par Rytel, S. Higier et F. Dziewanowska dans le traitement des maladies rhumatismales en fournissent une autre preuve.

Par contre, tous les modes d'application de l'histamine capables de provoquer la triade, tels la piquûre intradermique, l'ionisation, le bain électrique, la friction après scarification préalable de la peau, ont une action analgésique nette. C'est cette propriété seule de l'histamine que nous avons décidé de considérer dans ce travail ; signalons cependant, pour être plus complet, les effets remarquables de l'histamine sur la circulation locale sanguine, car ils expliquent en partie l'action curative du produit dans les affections rhumatismales.

Bettmann, en 1932, a constaté que l'histamine provoquait :

a) une augmentation de la vitesse du courant sanguin dans les petits vaisseaux, décelables au capillaroscope ;

b) une dilatation et une néoformation des capillaires surtout marquées dans la zone périphérique de l'hérythème réflexe ;

c) une augmentation de la transudation inter-cellulaire observée à l'œil nu et au microscope, d'une durée de quarante secondes ;

d) un accroissement de la vitesse de résorption des infiltrations ;

e) et enfin, une pénétration plus profonde des substances ajoutées à l'histamine (iode).

En résumé, l'application cutanée de l'histamine met

en jeu un mécanisme neuro-vasculaire complexe se traduisant par la triade réactionnelle de Lewis, déterminant en même temps une diminution des douleurs, voire même leur disparition, et l'augmentation de la circulation locale avec accélération du métabolisme cutané et de la résorption. Il semble que ces actions thérapeutiques sont étroitement liées à la triade de Lewis.

EFFETS DE L'HISTAMINE SUR LES MUSCLES STRIÉS ET SUR LES ARTICULATIONS

Une mention spéciale doit être faite à propos des effets de l'histamine sur les muscles striés et les articulations, car c'est au niveau de ces deux variétés de tissus qu'elle manifeste plus nettement son action vaso-dilatatrice et analgésique.

Il est incontestable que l'augmentation de la circulation sanguine et lymphatique, l'élimination accélérée des produits résiduels du travail et des substances accumulées au cours des maladies précipitantes selon la conception judicieuse de M. le professeur Lœper, constituent des facteurs thérapeutiques certains. L'injection tant cutanée qu'intra-musculaire et même intra-veineuse, provoque ces phénomènes, augmentant les réactions musculaires à l'excitation électrique. Cet effet serait dû, d'après Ferreira de Mira et J. Fontes, à un apport plus considérable de sang fournissant au muscle un surplus de matériel nutritif. La souplesse musculaire et la facilité d'exécution des mouvements

seraient ainsi accrues comme l'a étudié Deutsch dans les performances sportives. D'autre part, en cas de douleur musculaire, à la vaso-dilatation s'ajoute une diminution très nette de la douleur apparaissant immédiatement après l'injection d'histamine. Cet effet analgésique est d'ailleurs plus net et plus durable après l'injection intra-musculaire. Comme nous l'avons vu plus haut, ici aussi l'effet de l'histamine semble mieux assuré par l'apparition de la triade réactionnelle. La voie cutanée paraît nettement plus active. C'est à cette voie d'introduction de préférence à toute autre que nous avons eu recours au cours des observations qui vont suivre. Le résultat remarquable de notre observation n° 5 semble en confirmer la valeur. Il faut cependant noter que toutes les douleurs musculaires ne cèdent pas au traitement histaminique. C'est ainsi que la douleur musculaire inflammatoire résiste à ce médicament tandis que la myalgie simple disparaît avec la « certitude de l'expérience du tube à essai » (Deutsch). Laqueur va jusqu'à attribuer une valeur diagnostique à cette différence d'action. Le mécanisme de cet effet analgésique remarquable reste encore inexpliqué. Il paraît cependant certain qu'il s'agit d'une action nerveuse par voie réflexe.

Ces quelques remarques gardent leur valeur en ce qui concerne l'effet de l'histamine sur les articulations. A leur niveau, l'histamine semble provoquer la résorption des infiltrations, et partant la diminution progressive de la circonférence de l'article. Par suite de l'élimination plus rapide de certaines substances accu-

mulées, la mobilité de l'articulation augmente et cela dans des proportions très nettes quand l'immobilité est due à la contraction douloureuse des muscles péri-articulaires.

Cependant, là encore, l'élément inflammatoire semble résister à l'action analgésique habituelle du produit. Peu efficaces dans les arthrites aiguës, son effet est très variable dans les cas chroniques. A l'heure actuelle, il est encore difficile d'expliquer l'inefficacité du traitement histaminique dans certains cas d'arthrites chroniques, et son entière réussite dans d'autres en apparence semblables.

Conclusion.

Ces quelques notions rapidement exposées sur la pharmacodynamie générale de l'histamine permettent de comprendre les multiples utilisations thérapeutiques qui ont été successivement tentées avec une grande part de réussite par de nombreux auteurs, cependant bien des aspects du mécanisme de son action restent encore obscurs, et mériteraient très justement de faire l'objet d'études approfondies.

LES MODES D'APPLICATION DE L'HISTAMINE

Les nombreux travaux sur la médication à l'histamine sont basés sur des modes d'application divers. Trois d'entre eux donnent des résultats satisfaisants. Certains doivent être rejetés d'emblée pour leur inefficacité reconnue. Nous commencerons par passer rapidement en revue ces derniers, gardant les meilleurs sur lesquels nous nous étendrons plus longuement pour la fin.

MÉTHODES A REJETER

Nous trouvons d'abord :

1° *Le massage à la pommade à l'histamine* dont Bettmann et Bloch ont essayé de généraliser l'emploi. Or, le massage même énergique est incapable de faire pénétrer l'histamine de façon suffisante dans l'épiderme. Il ne permet point ainsi d'obtenir les effets pharmacologiques de l'histamine.

Il en est de même de :

2° *L'ionisation d'une pommade à l'histamine*. Cette méthode également préconisée par Bettmann est rejetée avec raison par Deutsch ; Delherm et Gajdos,

car elle ne présente aucun avantage sur l'ionisation aqueuse et serait même dénuée de toute valeur thérapeutique.

MÉTHODES DONNANT DES RÉSULTATS SATISFAISANTS

Contrairement aux méthodes précédentes :

1° *L'utilisation d'une pommade à l'histamine avec scarification préalable de la peau*, imaginée par Bettmann pour remédier à l'inefficacité des massages simples, et

2° *l'application d'une même pommade avec décapage mécanique de la peau* au papier de verre fin pendant vingt à trente secondes, mise en pratique par Isserkutz, donneraient des résultats plus satisfaisants. Cette dernière méthode doit être complètement indolore et faite de façon si légère que seule la partie tout à fait superficielle de l'épiderme est enlevée. Les petits orifices microscopiques ainsi obtenus entre les cellules épithéliales permettraient une pénétration suffisante de la pommade massée assez fortement dans la peau.

Malgré tout, les résultats obtenus avec les deux dernières méthodes ne sont pas comparables à ceux que donnent les trois dernières méthodes suivantes considérées comme assurant un maximum d'efficacité.

MÉTHODES PRÉCONISÉES

1° *Ionisation à l'histamine*. — Elle a été et est encore très employée par Deutsch, Jacchia, Burkardt,

Delherm et Gajdos. Mais, la complication relative du procédé, la nécessité d'avoir recours à un thérapeute n'en font pas une méthode de pratique médicale courante. Elle permettrait cependant d'obtenir rapidement et sans douleur la réaction cutanée de l'histamine sur une surface étendue. On peut se servir d'une solution aqueuse de chlorhydrate d'histamine à raison de un à vingt centigrammes par litre d'eau distillée qui doit être fraîchement préparée parce qu'elle se conserve mal à la température ordinaire. Une compresse stérile de 10×20 centimètres par exemple, trempée dans cette solution, sera appliquée sur la surface cutanée préalablement nettoyée. Cette compresse est recouverte d'une lame d'aluminium flexible rattachée au pôle positif d'un appareil d'ionisation, l'électrode négative isolée par des compresses humides étant placée sur une autre partie du corps. Des précautions sont à prendre pour l'application de cette méthode, ce qui ne contribue pas à la rendre plus facile à appliquer. L'ionisation à l'histamine agirait par un mécanisme spécial se traduisant par la triade réactionnelle de Lewis. Dans cette méthode, la quantité d'histamine qui vient à résorption est si minime qu'elle est incapable de provoquer des accidents même si on l'applique sur une surface relativement grande (dos entier). Même d'après Deutsch, l'hyperacidité et l'ulcère gastrique qui peuvent contre-indiquer une piqûre sous-cutanée, ne constituent pas une contre-indication pour cette méthode. C'est là un avantage qu'il ne faut pas oublier ;

2° *Les bains électriques à l'histamine* constituent un second mode d'application à retenir. Ils ont été préconisés par Bettmann et seraient particulièrement avantageux pour le traitement des arthrites, car ils permettent les mouvements dans le bain de l'articulation atteinte grâce au soulagement des douleurs sous l'effet de l'histamine. On utilise une solution aqueuse pas trop froide d'histamine à 1 pour 20.000. Cette méthode est justiciable des mêmes reproches que la précédente. Elle exige un appareillage spécial et non transportable. Elle n'est pas très hygiénique et applicable surtout aux parties distales des membres.

3° *L'histamine en injections intradermiques.* — Cette méthode, à nos yeux la plus remarquable par les résultats qu'elle donne et par sa facilité d'application, est celle que nous allons étudier plus longuement dans cet exposé, aussi en ferons-nous un chapitre spécial pour plus de clarté. Cependant, auparavant, nous ne dirons un mot des injections profondes tant intra-musculaires que périarticulaires conseillées par Coste dans la coxarthrie que pour les éliminer de la pratique médicale courante. Les premières, comme nous l'avons expliqué plus haut, sont dénuées d'effets analgésiques nets, n'étant pas accompagnées de la triade réactionnelle. Les secondes sont douloureuses et déterminent parfois des chocs accentués avec chute brusque de la tension artérielle qui les rendent peu maniables.

HISTAMINE EN INJECTIONS INTRA-DERMIQUES

Traitement de choix de la douleur et de la contraction dans les rhumatismes aigus et chroniques ; cette méthode peut être utilisée facilement et avec succès en pratique médicale courante dans toutes les algies quelles que soient leur forme et leur origine. Ayant eu recours à ce procédé à cause de sa facilité d'application, nous avons remarqué la constance et la durabilité de ses effets, ce qui nous a d'ailleurs poussé à faire le présent exposé.

QUELQUES REMARQUES PRÉLIMINAIRES

Il nous faut avant toute chose réfuter le principal reproche fait à cette méthode et qui l'a fait délaissée par différents auteurs : la douleur qui l'accompagne. Il ne nous a pas semblé indispensable, à la suite de J. R. Weissenbach, L. Perles et F. Françon, d'utiliser une solution associant au chlorhydrate d'histamine un analgésique à action locale qui n'en modifierait pas les effets pharmacodynamiques. Nous avons constaté que certains détails techniques d'application de la mé-

thode, à condition qu'ils soient observés soigneusement, permettent au malade de supporter facilement des injections multiples à chaque séance et renouvelées s'il le faut quotidiennement pendant plusieurs jours. Il suffit chez les sujets pusillanimes d'exécuter chaque piqûre très rapidement en injectant une ou deux gouttes au maximum de la solution employée de façon à rendre aussi brève que possible la distension douloureuse du derme. On fait plusieurs piqûres. Une certaine habitude et l'emploi d'une aiguille spéciale extrêmement fine, permettent d'obtenir facilement ce résultat.

Ces quelques points établis, nous allons voir maintenant la technique de la méthode.

SOLUTIONS EMPLOYÉES

Les solutions généralement employées sont des préparations contenant un taux relativement élevé d'histamine, soit 0.5 mg par cc. La plupart des auteurs les utilisent sans adjonction d'anesthésique. Weissenbach, Perles et Francon ajoutent à cette solution-type un anesthésique spécial : le phényl-propionate de para-amino-benzoïl-amino-éthanal qui ne modifierait pas les effets pharmacodynamiques de l'histamine.

À la suite des travaux de Lenormand, l'idée est venue à certains auteurs de joindre à l'histamine certains acides aminés, en particulier l'histidine, pour prolonger et renforcer l'action de la solution-mère.

Lenormand, s'inspirant de cette notion que la pro-

téinothérapie modifie le tonus neuro-végétatif, avait utilisé avec succès l'influence manifeste de l'histidine intra-dermique dans le traitement des troubles où l'élément spasmodique prédomine, tels les syndrômes angineux, la maladie de Raynaud, la claudication intermittente des membres inférieurs.

Le Professeur Aron associant ces deux produits dans des proportions définies obtint des résultats qui semblent plus constants et plus durables que ceux obtenus avec l'histidine ou l'histamine séparément, et qu'il a consignés dans un article paru dans la *Presse Médicale* du 14 juillet 1937. Nous basant sur ces derniers résultats, nous avons alors décidé d'utiliser une solution mixte d'histamine-histidine à raison de 0 gr. 000.125 d'histamine et 0 gr. 040 d'histidine par centimètre cube. Il semble bien, comme le montreront les quelques observations que nous publions à la fin de ce travail, que cette combinaison nous ait donné des résultats plus satisfaisants que ceux obtenus avec les solutions d'histamine seule que nous employions auparavant.

INSTRUMENTATION

Nous nous sommes chaque fois servi d'une seringue de un cc., divisée en vingtièmes, très étanche. Les aiguilles courtes et très fines avaient un cm. de longueur, 0,4 mm. de diamètre. De telles aiguilles sont nécessaires pour faciliter l'injection et rendre la piqure presque indolore.

PRÉPARATION DE LA RÉGION. — LES INJECTIONS

Après lavage des téguments à l'alcool, sans avoir recours à l'application d'une solution locale anesthésique, les injections sont faites sur le trajet douloureux, aux divers points révélant à la pression du doigt le maximum de douleur. Chaque injection sera de 1/80^e de cc. environ, séparées les unes des autres à peu près de un centimètre.

Le tracé des injections est fonction de la topographie du syndrome douloureux.

Dans une névralgie sciatique, on peut repérer des régions où la douleur est la plus marquée, et relier ces « nids » d'injections par une série de piqûres suivant le trajet de la douleur.

Au niveau de l'épaule, on pratique un héli-cercle d'injections autour du bord externe de l'acromion.

Le point d'injection ne comporte aucune règle absolue, chaque praticien se laissera guider par les premiers résultats obtenus pour modifier à bon escient le tracé des piqûres.

RYTHME DES SÉANCES D'INJECTIONS

Les quatre ou cinq premières séances seront quotidiennes. Bien souvent, on pourra ensuite les espacer de un ou deux jours. Il faudra cependant dans certains cas d'arthrites rhumastimales, recourir à six ou douze injections quotidiennes avant d'obtenir un résultat probant.

En général, si on n'aboutit à aucun résultat après une série de douze injections, mieux vaudra renoncer au traitement.

AVANTAGES DE LA MÉTHODE

Cette méthode a un avantage primordial, elle est à la portée de tout praticien. Elle est, en outre, la plupart du temps, facilement acceptée par les malades. Elle permet d'étendre et de modifier à volonté l'application du traitement pour l'adapter à chaque cas particulier.

DEUXIÈME PARTIE

Indications et Résultats du Traitement Histaminique

Nous allons passer en revue quelques-uns des cas où le traitement par l'histamine semble particulièrement indiqué.

LES MYALGIES

Malgré son importance, le tissu musculaire constitue un chapitre assez négligé en clinique. Or, c'est précisément dans les myalgies que l'histamine donne les meilleurs résultats, comme le prouve notre observation n° 5. Il faudra donc les diagnostiquer avec soin ; rechercher la sensibilité à la pression ; l'hypéralgésie de la peau au-dessus des muscles atteints, la consistance augmentée du muscle, comme le signalent Delherm et Gajdos.

Les myalgies rhumatismales dites primaires, sont assez nettement influencées par l'histamine. Les myalgies « statiques », forme très fréquente survenant à

la suite d'un surmenage d'un groupe musculaire provoqué par une position vicieuse, cèdent très rapidement, parfois à une seule injection de l'histamine.

Les myalgies des muscles crâniens et cervicaux, le torticollis simple, les myalgies des muscles dorsaux et lombo-sacrés en sont les traductions les plus courantes.

Le lumbago aigu cède rapidement aux injections d'histamine. Deux ou trois séances ont suffi pour faire disparaître le cas relevé dans notre observation n° 4.

Nous citerons encore les myalgies abdominales, en général post-traumatiques, localisées la plupart du temps aux muscles grands droits de l'abdomen.

Les myalgies des membres inférieurs, en particulier la « pseudo-sciatique-myo-rhumatismale » serait particulièrement sensible au traitement histaminique. Le traitement constitue dans ces cas une médication pathogénique, agissant par son effet périphérique : vaso-dilatation capillaire, augmentation du débit sanguin, accélération des échanges inter-tissulaires et des résorptions.

Dans un cas de myalgie simple, l'histamine intradermique a paru nous donner des résultats plus rapides que ceux que signalent Delherm et Mme Gadjos avec l'ionisation de cette même substance. Immédiatement après l'apparition de la triade réactionnelle, la douleur a diminué jusqu'à disparaître complètement pour ne reparaitre que dix heures environ après la première séance.

Deutsch, Schenck, Bettmann considèrent l'histamine comme le médicament étiologique des myalgies. A.-A. Bisset et Wood-Mansey confirment ces bons résultats. A. Faber a obtenu des guérisons rapides dans les myalgies aiguës et chroniques et dans la périarthrite scapulo-humérale.

Trumpp, dans le service de M. Laqueur a pu établir une statistique détaillée dont nous reproduisons ici la teneur, et qui fait état d'un pourcentage important de guérisons définitives. Laqueur, lui-même, dans une publication parue en 1932, souligne l'importance de l'action de l'histamine dans les myalgies en prétendant qu'elle peut guérir les myalgies avec « une certitude et une rapidité qu'on ne voit qu'exceptionnellement avec les autres méthodes » (chaleur, massage, mobilisation, ...)

Rosenblueth-Ronald obtient sur quarante-huit cas :

Neuf fois une guérison complète ;

Vingt-et-une fois une amélioration considérable ;

Six fois une amélioration légère.

Vas sur 45 cas (Deutsche Med. Wsch..., 1932, n° 26) n'enregistre que cinq échecs.

Kopits sur 57 cas traités (Arvosi Hetilap, Budapest 1932, n° 4) a obtenu :

Dans 33 cas une guérison complète ;

Dans 3 cas une amélioration notable ;

Dans 20 cas une amélioration moins nette ;

—Et un seul échec complet.

A. Gowaerts sur 24 cas d'algies rhumatismales (Bruxelles Médical, 29 octobre 1933, n° 52) enregistre :

Dans 15 cas une sédation complète des symptômes ;

Dans 4 cas une amélioration marquée ;

Chez 5 malades le traitement a été sans effet.

A côté de ces louanges multiples, notons deux opinions plus sceptiques. D'abord celle de Ruthmann, qui considère l'histamine comme un rubéfiant dont l'action ne différerait en rien de celle d'une pommade à capsaïcum. Kauffmann va plus loin encore, mais c'est à l'ionisation qu'il adresse ses reproches, prétendant que le courant galvanique employé seul produit les mêmes effets. Une telle question ne peut être soulevée quand on emploie l'injection intra-dermique.

Cependant, Delherm, Gajdos, Forok en 1932, rapportent les succès obtenus dans les myalgies aiguës et chroniques en utilisant l'ionisation. Enfin, le Professeur Aron, dans la *Presse Médicale* du 14 juillet 1932, rapporte un cas de guérison complète d'une algie rhumatismale de l'épaule droite qui ne s'améliorait pas malgré les frictions, l'aspirine, l'atophan, et qui céda à une seule injection intradermique d'histamine, quelque minutes après la piqûre.

En conclusion, nous pouvons dire que c'est dans le traitement des myalgies surtout que l'emploi de l'histamine donne les résultats les meilleurs et parfois vraiment remarquables. L'étude que nous allons faire maintenant de l'action de l'histamine dans les névralgies n'entraîne pas une conclusion aussi favorable, bien que bonne dans bien des cas.

ACTION DE L'HISTAMINE DANS LES NÉVRALGIES

Les douleurs névralgiques sont certainement moins sensibles à l'histamine que les myalgies. Pourtant, Delherm et Gajdos ont obtenu des succès incontestables. Nos deux seules observations ont été aussi favorables. Toutefois, Delherm et Gajdos font remarquer qu'un traitement suffisamment prolongé, parfois jusqu'à 20 et 25 séances, est souvent nécessaire et peut amener une guérison définitive. L'inconstance des résultats qu'il faut cependant noter doit tenir à la difficulté souvent insurmontable de définir l'étiologie et la pathogénie nette de ces douleurs, leur origine organique ou fonctionnelle.

NÉVRALGIES FACIALES

Dans cette affection particulièrement résistante à la médication, l'histamine pourrait parfois assurer une telle diminution des douleurs qu'on serait en droit de parler de guérison. Delherm et Gajdos, dans un travail important sur l'histamine et ses propriétés thérapeutiques en 1935, signalent trois cas de guérison

durable ; le premier après six séances, les deux autres après sept et quatorze séances d'ionisation à l'histamine.

M. Tesler dans une communication du Docteur Deutsch dans Méd. Klin. 1931, n° 41, publie avoir obtenu dans 13 cas de névralgie faciale des résultats très satisfaisants.

NÉVRALGIES BRACHIALES

Dans les névralgies brachiales Trump, sur 21 cas, a obtenu :

Dans 9 cas la guérison ;

Dans 8 cas une amélioration notable.

NÉVRALGIES INTERCOSTALES

Dans les névralgies intercostales on obtiendrait des résultats variables. Dans les formes post-zostériennes, A.-A. Bisset et Woodmansey ont obtenu une diminution notable des douleurs. Delherm et Gajdos citent un cas où les douleurs diminuent nettement dans les trois premières séances d'ionisation pour disparaître au bout de dix séances consécutives. Pour notre part, nous avons eu dans nos deux observations des résultats plus nets et plus rapides par la voie intradermique. Dans la névralgie zostérienne de notre observation n° 1, la douleur disparut complètement quelques instants après la piqûre, et ce, pendant 24 heures, pour reparaitre ensuite, considérablement atténuée pendant une journée, et finalement s'éteindre défini-

tivement. Dans notre seconde observation, une névralgie rhumatismale qu'aucune médication externe ou injectable n'avait pu atténuer disparut complètement après deux séances à deux jours d'intervalle. Nous insistons particulièrement sur ce résultat remarquable que nous avons obtenu dans cette affection si souvent pénible et longue à guérir qu'est le zona intercostal.

DOULEURS LOCALISÉES AU PLEXUS SOLAIRE

M. Hanse a obtenu par l'ionisation à l'histamine d'excellents résultats dans cette variété d'algies, qu'elles soient d'origine organique ou fonctionnelle. Delherm a noté des succès parfois très nets dans le même ordre d'affections, mais cet auteur estime que, dans les douleurs abdominales plus que dans n'importe quelle autre indication du traitement histaminique, s'impose la nécessité impérieuse d'un diagnostic solide. Une certaine prudence serait même recommandée à cause de l'action hyperémiantе de la substance. C'est ainsi que dans un cas de néphrite l'ionisation à l'histamine de la région lombaire pratiquée par Levaz et Sminsky fut suivie d'une hématurie.

Delherm et Gajdos ont observé à la suite d'une application au niveau de l'hypocôndre droit une métrorragie.

Pour nous, dans les deux seuls cas d'algies localisées au plexus solaire que nous avons traités par la voie intradermique, nous n'avons pas constaté de complication. Les résultats se sont montrés d'emblée très sa-

tisfaisants en temps qu'épreuve analgésique. Nous reconnaissons cependant que le recul du temps nous manque pour apprécier la valeur curative de notre intervention. Mais le soulagement très net que nous avons pu procurer à nos malades après un nombre relativement restreint de piqûres nous autorise à espérer que, par des cures prolongées et périodiques, une sédation rapide et durable des crises douloureuses de l'ulcère gastrique, et dans les syndrômes fonctionnels, une guérison quasi complète. Nous nous gardons cependant d'être trop affirmatifs car notre expérience en la matière est encore trop courte et trop récente.

Nous devons cependant signaler que, récemment, H. Jacob et Léon Israël dans un article très documenté de la *Presse Médicale* du 9 février 1938, ont songé à substituer à l'histidine habituellement employée dans les crises ulcéreuses gastriques, l'histamine en injections sous-cutanées. Etudiant minutieusement la composition des solutions d'histidine à 4 %, préconisées par le Professeur Aron dans le traitement de l'ulcère, ils ont pu mettre en évidence dans ces solutions des traces d'histamine libre allant jusqu'à 1/10^e mg. par cc., et c'est à cette histamine qu'ils attribueraient la valeur curative du produit. Leur expérimentation portant sur 17 cas d'ulcères gastriques montre que l'injection quotidienne sous-cutanée d'histamine au 1/10^e mg. par cc. provoque une sédation des crises douloureuses au moins aussi rapide que celle procurée par la solution d'histidine, pratiquement constante. Ces auteurs

attribuent cette action calmante de l'histamine à sa propriété vaso-dilatatrice élective sur le système capillaire en général et plus spécialement sur celui du tractus gastro-intestinal, et à son action excitatrice sur les fibres lisses et l'évacuation gastrique. Ils vont même jusqu'à considérer hypothétiquement l'histamine comme un agent cicatrisant de l'ulcère, lui conférant ainsi un rôle vraiment curateur.

Ces réflexions nous ont incité à tenter dans un cas patent d'ulcère gastrique l'administration de l'histamine par voie intradermique au point de projection cutanée de la douleur. La sédation marquée de celle-ci dès la deuxième piqûre donne, semble-t-il, à ce mode d'injection, une valeur au moins égale à celle de l'injection sous-cutanée. Mais là, encore, notre expérimentation est vraiment trop restreinte pour nous permettre des conclusions définitives.

LES SCIATIQUES

La sciatique donne lieu à un chapitre important du traitement par l'histamine. Mais l'existence de fausses sciatiques (douleurs consécutives aux arthrites de hanche, aux phlébites, aux algies d'origine médullaire ou siégeant au niveau d'un autre nerf rendent souvent l'interprétation des résultats thérapeutiques un peu délicate et sujette à caution.

Il faut, en outre, comme le font remarquer Delherm et Gajdos, tenir compte des différentes formes (totale, basse ou moyenne) et de la période même de

la maladie. Pour ces deux auteurs, à la période aiguë, mieux vaut attendre que les phénomènes aigus soient passés pour employer l'histamine. A la phase ambulatoire, le traitement donnerait d'excellents résultats. Cependant, dans notre observation n° 2, l'application de l'histamine intra-dermique pendant la phase aiguë de l'affection nous a donné un succès très net dès la première injection. La seconde séance fit définitivement disparaître la douleur. Dans les sciatiques hautes, le traitement donnerait en général de bons résultats.

Dans les sciatiques moyennes, souvent liées à une arthrite sacro-iliaque rhumatismale, l'influence du traitement serait beaucoup moins nette. Notre observation semble infirmer cependant cette opinion.

Dans les sciatiques basses fréquemment dûes à une inflammation périnévrétique au niveau de l'échancre sciatique ou de la tête du péroné, l'histamine aurait une action plus probante.

Les séquelles de l'affection tant sensibles que motrices céderaient souvent à ce médicament. Delherm et Gajdos ont pu observer la disparition après quinze séances de troubles moteurs persistant deux ans après la guérison des douleurs.

Mais c'est dans les sciatiques où prédomine l'élément myalgique que l'histamine permet d'obtenir les meilleurs résultats. La guérison survient souvent au bout de quelques séances, les cas réfractaires seraient exceptionnels.

Ainsi Deutsch sur 21 cas a obtenu :

12 guérisons ;
4 améliorations ;
5 échecs complets.

Trumpp sur 20 cas observe :

5 guérisons ;
11 améliorations ;
4 échecs.

De leur côté, Delherm et Nilus (Paris Médical 1932, n° 16) ont obtenu la guérison dans 55 % des cas et n'ont enregistré un échec complet que dans 8 % des cas.

Résumé.

En conclusion, l'histamine, dans les diverses névralgies rebelles à toute médication est un moyen thérapeutique qu'il faut toujours mettre en œuvre. Son application si simple permet souvent d'obtenir des résultats décisifs et rapides là où tous les autres traitements ont échoué, ou n'ont donné que de médiocres résultats.

L'HISTAMINE DANS LES ARTHRALGIES

L'action de l'histamine sur le métabolisme local, liée à son pouvoir vaso-dilatateur, ses effets analgésiques expliquent l'influence nette de ce produit sur les arthrites et les algies articulaires.

Les premiers essais thérapeutiques du Professeur Jacchia sous forme de piqûres ont porté sur les arthrites aiguës et chroniques (Minerva Medica 1932, n° 51). Après Deutsch et cet auteur, tous les travaux faits sur cette méthode thérapeutique comportent des applications dans le domaine des atteintes articulaires. Les résultats se sont révélés souvent contradictoires. Il faut en rechercher l'explication dans l'incertitude où l'on est encore sur la classification des arthrites chroniques ?

ARTHRITES AIGUES

Dans le rhumatisme articulaire aigu, les résultats sont insignifiants. Cette affection a d'ailleurs été, avec raison, laissée de côté par les expérimentateurs de la méthode. Seul le Professeur Jacchia, et A. Taber citent quelques expériences favorables. L'effet calmant

est net, mais le salicylate est une arme vraiment trop efficace et curative pour qu'il soit nécessaire de lui adjoindre un traitement en somme symptomatique.

Les arthrites blennorragiques aiguës ne doivent pas, suivant Delherm être soignées par l'histamine.

Au contraire, les arthrites goutteuses aiguës seraient favorablement influencées par le traitement. Les effets pharmacodynamiques du traitement expliquent suffisamment cette influence pour qu'il soit inutile d'insister. A.-A. Bisset (Histamine in Rheumatism-Lancet 1933, page 988) et A. Woodmansey (Lancet 1933, page 1.018) soulignent les bons effets du traitement. Delherm et Gajdos dans des arthrites aiguës goutteuses ont été frappés par la disparition rapide du gonflement articulaire et des douleurs sous l'influence de l'histamine associée à la médication habituelle.

Les arthrites aiguës traumatiques constituent encore une bonne indication. La diminution des douleurs dès la première séance, le retour au fonctionnement normal de l'article seraient très rapides. Deutsch a soigné avec succès les arthrites traumatiques des sportifs. Delherm et Gajdos ont obtenu dans des cas identiques des résultats d'une rapidité surprenante quand la guérison n'était pas compromise par une lésion organique, osseuse, méniscale ou ligamentuse qui doit toujours être recherchée par la radio.

Les arthrites post-traumatiques sont encore une indication du traitement.

ARTHRITES CHRONIQUES

En ce qui concerne les arthrites chroniques, il faut éliminer d'emblée certaines formes du domaine de la médication histaminique, telles les arthrites tuberculeuses et syphilitiques. Ces dernières sont souvent difficiles à identifier comme en témoigne notre observation n° 7. La radiographie elle-même ne nous a pas permis d'éclairer et de poser un diagnostic formel. Cependant, quelle que soit l'étiologie de la lésion, l'histamine apporte en général une sédation bien souvent temporaire, mais appréciable malgré tout pour le malade qui souffre jour et nuit, et considère l'accalmie passagère de ses douleurs comme un véritable miracle. On peut même dans des cas à vrai dire exceptionnels, obtenir une quasi guérison par l'histamine. Delherm et Gajdos citent ainsi l'observation d'une arthrite douloureuse du genou dont la clinique et le laboratoire affirment la nature spécifique. Tous les symptômes cédèrent à 20 séances de traitement histaminique.

Dans les arthrites rhumatismales chroniques, les résultats sont variables. Burkardt obtient à l'aide de piqûres péri-articulaires une mobilisation marquée des jointures devenues moins douloureuse sous l'effet de l'histamine.

Dans une statistique, Deutsch, sur 23 cas d'arthrites déformantes, a noté :

- dans 18 cas, une amélioration marquée ;
- dans 2 cas, une amélioration passagère ;
- dans 3 cas, le traitement n'a eu aucun effet

Pour les polyarthrites chroniques, les résultats sont moins satisfaisants :

- 14 améliorations passagères ;
- 2 échecs.

Vas, sur 38 cas, constate :

- 23 améliorations notables ;
- 15 améliorations passagères ;
- 4 échecs complets.

F. Rosenblueth-Ronald, dans 28 cas de polyarthrites déformantes, obtient :

- 6 guérisons ;
- 11 améliorations ;
- 6 échecs ;
- 5 résultats incertains.

J. Kopits et A. A. Bisset obtiennent également des résultats encourageants.

Contrairement à tous ces auteurs, Kaufmann (Deutsche Med. Wochensh., n° 17), Ruthmann, Schenk, Faber n'ont enregistré aucun changement notable dans les arthrites rhumatismales chroniques.

Delherm et Gajdos, après une expérimentation assez étendue, estiment que l'histamine est un médicament souvent efficace contre les arthrites rhumatismales chroniques. La guérison serait maintes fois possible, l'amélioration souvent appréciable ; les échecs n'infirmeraient pas la valeur de la méthode, car il faut tenir compte de la diversité des affections groupées sous ce titre.

L'histamine, comme le disent ces auteurs, ne peut influencer les lésions anatomiques anciennes, les facteurs extra-articulaires (lésions du système nerveux, des glandes endocrines, atteinte définitive des nerfs périphériques). Mais on peut espérer de ce médicament une modification certaine du métabolisme local, une élimination plus rapide des substances accumulées, une résorption plus active des exsudats, une sédation de la contracture douloureuse locale, rendant ainsi à l'article une mobilité partielle ou complète. Ces facteurs, souvent incapables d'amener une guérison complète, permettraient cependant au malade de moins souffrir et de mieux utiliser l'articulation atteinte.

L'articulation la plus réfractaire au traitement serait celle du genou. Les guérisons complètes sont rares, l'amélioration bien souvent passagère.

Les arthrites scapulo-humérales répondraient inégalement à la médication histaminique. L'amélioration rapide indiquerait que l'articulation n'est que légèrement atteinte, la majeure partie des troubles étant due à la myalgie réflexe (cf. plus loin Aron). Là encore, la radiographie expliquera l'inefficacité du traitement en montrant des lésions organiques irréductibles que ne peut influencer l'histamine. Cette substance aurait dans certains cas, comme pour les myalgies, une certaine valeur diagnostique permettant de faire la part entre les lésions organiques irréductibles et les phénomènes réflexes ou métaboliques qu'elle peut souvent influencer.

Les arthrites de la colonne vertébrale seraient en général absolument insensibles au traitement. L'amélioration, quand elle se produit, serait toujours passagère.

Le Professeur Aron, dans la Presse Médicale du 14 juillet 1937 cite un cas de douleur rhumatismale de l'épaule durant depuis quinze jours, qu'une seule piqûre intradermique suffit à faire disparaître alors que les traitements habituels s'étaient révélés inefficaces.

Le traitement de la coxarthrie par l'histamine a été surtout étudié par F. Coste et J. Fauvet qui ont utilisé uniquement la voie profonde des injections paraarticulaires. Nous avons signalé plus haut les inconvénients de cette voie qui provoque souvent, même avec des doses modérées, des réactions générales violentes avec fatigue céphalée, battements douloureux dans la tête. Néanmoins, par cette méthode, F. Coste et J. Fauvet relatent, dans une publication de la Presse Médicale du 11 décembre 1935, une diminution considérable de certains symptômes, la douleur devient supportable, la marche presque aisée malgré des lésions osseuses assez avancées.

Bien souvent le renouvellement périodique des injections est nécessaire, apportant chaque fois une amélioration plus nette et plus durable.

R.-J. Weissenbach, Louis Perles et F. Francon ont employé la voie intradermique qui fait l'objet de notre étude. Elle semble donner des résultats au moins

égaux à ceux de l'injection paraarticulaire sans en avoir les inconvénients. Ces derniers auteurs pratiquent leurs injections en trois points : moitié externe de la cuisse et de la fesse, région inguino-crurale, enfin partie interne et supérieure de la cuisse. Même par cette méthode, la coxarthrie exigerait des séances plus nombreuses et répétées périodiquement avant d'ame-ner une réelle amélioration. La répétition des injections paraît produire ici comme ailleurs un effet cumu-latif net, agissant à la fois sur la douleur et la con-tracture musculaire pour diminuer l'impotence.

Conclusion.

En résumé on peut affirmer que dans les arthralgies l'histamine intradermique est plus qu'un simple cal-mant. Par son action locale sur la circulation et le mé-tabolisme elle peut améliorer considérablement, voire même guérir certaines manifestations articulaires rhumatismales chroniques. Son action sur les formes aiguës, hormis les arthrites goutteuses et traumatiques, est plus aléatoire, mais elle procure souvent au ma-lade un soulagement momentané, suffisamment net et prolongé pour autoriser son emploi d'une façon presque systématique.

TROISIÈME PARTIE

Exposé de quelques Observations personnelles

OBSERVATION N° 1

Mlle C..., 18 ans, sans antécédents personnels dignes d'être signalés, ressentait depuis deux jours des douleurs insolites au niveau du thorax, auxquelles s'ajoute une éruption qui pousse la malade à venir nous voir.

L'examen nous révèle la présence d'un zona thoracique gauche. L'éruption, typique, s'étend de la région dorsale médiane jusqu'au sternum en avant, suivant le cinquième espace intercostal. On note la présence de deux ganglions du volume d'une noix au niveau de l'aisselle. Les douleurs ressenties sous forme de vives brûlures et de lancements pénibles ne permettent pas à la malade de dormir depuis deux jours. La plaque est sensible au moindre attouchement.

Nous prescrivons une solution pieriquée, et contre le syndrome douloureux nous pratiquons, séance tenante, une série de quinze injections intradermiques espacées de un centimètre le long du trajet de l'éruption, utilisant ainsi deux cc. de notre solution d'histamine-histidine. Trois minutes après l'injection, la triade réactionnelle typique est au complet. La malade ressent une sen-

sation d'engourdissement et se déclare déjà soulagée. Nous lui recommandons de venir nous revoir le lendemain si les douleurs ne se sont pas atténuées.

Elle ne revient que deux jours après pour nous déclarer que les douleurs si vives avaient disparu pendant 24 heures après la seule séance de piqûres, lui assurant un sommeil normal. Elles reparurent très atténuées pendant une journée encore, puis, disparurent. Depuis, la malade ne souffre plus.

OBSERVATION N° 2

Madame P..., 55 ans, est alitée depuis deux jours à la suite de douleurs vives au niveau de la hanche et de la cuisse droite qui ne lui laissent aucun repos. L'examen local révèle l'existence d'une sciatique. La manœuvre de Lassègue, le signe de Bonnet sont nets, le signe de Barre négatif, les points douloureux de Walleix positifs au niveau du trajet rétrotrochantérien du nerf et de la partie médiane postérieure de la cuisse droite. Le réflexe rotulien est légèrement diminué du côté droit, le réflexe achilléen est conservé.

Nous injectons un cc. de la solution d'histamine- histidine en vingt piqûres intradermiques espacées de un centimètre chacune. La nuit qui suit est plus calme, les douleurs ont diminué d'intensité. Le surlendemain nous renouvelons nos injections. La douleur disparaît une minute après la séance pour ne plus reparaitre.

Il nous semble avoir enregistré là un cas remarquable de sédation vraiment très rapide de la douleur, qui nous a fait même douter un instant de l'exactitude de notre diagnostic.

OBSERVATION N° 3

M. Cz..., 40 ans, souffre depuis quinze jours de douleurs thoraciques qui l'obligent à interrompre son travail. Comme seul antécédent pathologique le sujet aurait eu un an auparavant une « sciatique » qui l'aurait maintenu au lit trois semaines environ et n'a pas été soignée. Le malade éprouve actuellement au niveau des 4°, 5° et 6° espaces intercostaux de l'hémi-thorax gauche des douleurs lancinantes qu'exagèrent les mouvements, avec exacerbations nocturnes. La région sous-mamelonnaire est douloureuse à la pression le long des 5° et 6° espaces. La peau à ce niveau a un aspect normal, la sensibilité à la piquûre est légèrement accrue. L'auscultation soigneuse du thorax se révèle absolument négative. Les bruits du cœur sont normaux, la T. A. au Vaquez de $13/8 \frac{1}{2}$. L'examen de la colonne cervico-dorsale est négatif. Les réflexes des membres supérieurs et inférieurs ne révèlent aucun trouble objectif. Les pupilles réagissent bien à la lumière. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. Un traitement banal par frictions, aspirine, atophan institué avant nous n'a donné aucun résultat. Vu les antécédents du sujet, nous penchons en face de ce tableau clinique vers le diagnostic d'algie thoracique rhumatismale.

Nous pratiquons une première séance de dix injections intradermiques d'histamine-histidine au niveau des points de la région douloureux à la pression des doigts. L'effet analgésique est immédiat. Quand, le lendemain, nous revoyons le malade, la nuit a été bonne, mais la région est encore un peu sensible au toucher. Nous renouvelons pendant trois jours consécutifs nos injections à raison de un cc. par jour de notre solution. La douleur s'atténue progressivement. Le malade reprend facilement son travail le lendemain de la dernière séance.

OBSERVATION N° 4

Mme D..., 32 ans, présentait depuis deux jours des douleurs lombaires violentes apparues le matin au réveil qui s'exagéraient au moindre mouvement. Habituellement, bien portante, elle aurait souffert, il y a trois mois environ, de l'hypocondre droit. Le médecin consulté aurait porté le diagnostic de crise vésiculaire. La malade souffre depuis par moments d'un point douloureux scapulaire droit, et se plaint souvent d'un état nauséux pénible. Mais, c'est la première fois, dit-elle, qu'elle souffre ainsi des « reins ».

L'examen local révèle une douleur à la flexion du tronc, au niveau de la région lombaire, les muscles paravertébraux sont sensibles à la pression, légèrement contracturés. La colonne lombaire est indemne de toute atteinte. La température normale. Le diagnostic de lumbago aigu semble s'imposer.

Nous pratiquons séance tenante quinze injections de part et d'autre de la colonne lombaire au niveau des masses musculaires, soit deux cc. de la solution d'histamine-histidine environ. La malade ne manifeste aucune réaction d'ordre général. Quatre jours de suite, nous injectons la même dose du produit. Les douleurs vont chaque fois en s'atténuant et le cinquième jour, la malade peut reprendre une existence normale. Elle n'a pas présenté de récurrence depuis trois mois.

OBSERVATION N° 5

M. F..., 27 ans, souffre depuis dix jours de douleurs lombaires lui interdisant tout effort. Les mouvements de flexion de torse sont particulièrement pénibles ; aucun antécédent notable. Devant nous, le malade ne peut

se pencher en avant sans être arrêté dans ce mouvement par une douleur vive qu'il localise au niveau de la masse musculaire paravertébrale gauche, un peu au-dessous des fausses côtes. La pression du doigt à ce niveau est douloureuse, les muscles semblent durcis et plus consistants que du côté opposé. La colonne lombaire ne présente rien d'anormal, les fosses lombaires sont insensibles. Le foie et la rate sont normaux, l'abdomen souple et indolore, l'auscultation pulmonaire négative. Nous concluons à l'existence d'une myalgie rhumatismale subaigüe.

L'injection de deux cc. de la solution histamine-histidine en quinze piqûres au niveau des points les plus douloureux à la pression du doigt provoque une légère réaction générale : rougeur de la place, sensation de chaleur et d'engourdissement dans la zone d'infection ; remontant vers l'épaule du même côté. Immédiatement après, il exécute devant nous sans difficulté quelques mouvements de flexion. Le lendemain, le malade vient nous dire qu'il ne souffre plus et que, dès la veille, il avait pu reprendre son travail comme d'habitude. La douleur n'a plus jamais reparu.

OBSERVATION N° 6

M. C..., 43 ans, souffre depuis huit jours de la région épigastrique. Il présente depuis une dizaine d'années environ des crises douloureuses périodiques durant dix à quinze jours en moyenne, séparées par des intervalles de guérison complète apparente de plusieurs mois. Depuis un an environ, les crises tendent à se rapprocher. Les deux dernières ont été plus longues qu'auparavant. Le malade alité depuis quelques jours se plaint de douleurs épigastriques à forme de brûlures. Un point lombaire gauche le fait souvent souffrir. L'horaire post-pran-

dial semble très estompé, les douleurs durant presque jour et nuit. La constipation est manifeste depuis quelques jours. Le sujet n'a jamais présenté d'hémoptysie ou de mœlena. A l'examen : malade très amaigri et fatigué. Le ventre est plat mais souple, les fosses iliaques indolores, le foie et la rate sont normaux. A la palpation de l'épigastre, l'estomac ne semble pas abaissé, les signes de Leven et de Clénard sont négatifs, mais la pression du doigt est douloureuse au point solaire et sous le rebord costal gauche à quatre centimètres de la ligne médiane. A la radio, l'estomac est hyperkinétique, le bulbe duodénal légèrement déformé, cependant sans image typique d'ulcère. La petite courbure est normale. Le diagnostic d'ulcère gastrique semble pourtant indiscutable.

Nous pratiquons au niveau des deux points douloureux une série de vingt piqûres intradermiques, soit deux cc. de notre solution. La triade réactionnelle apparaît, ne s'accompagnant d'aucun phénomène général. Les injections sont répétées quotidiennement. Après la troisième séance, le sujet ne souffre plus. Nous faisons encore deux séries de piqûres les deux jours suivants. Le malade se lève le sixième jour.

OBSERVATION N° 7

Mme M..., 33 ans, souffre depuis plus d'un an de l'épaule gauche, d'une façon presque continue. Il y a dix-huit ans, elle a subi une intervention pour ostéomyélite de la face antéro externe et supérieure de l'humérus gauche. Il y a un an environ, une récurrence locale a entraîné un nouvel évidement de l'os. Notre malade présente en effet, au niveau de la partie supérieure du bras, une cicatrice étendue et fort disgracieuse.

A l'heure actuelle, c'est son épaule, dont elle n'a ja-

mais souffert avant sa dernière intervention qui lui procure des douleurs presque continues : brûlures, lancements fréquents irradiés au bras et à la nuque, ne lui laissant aucun répit depuis dix mois, rendant les nuits particulièrement pénibles.

Le repos prolongé au lit semble apaiser la douleur. De multiples traitements ont déjà été tentés en vain. Des piqûres d'iode intraveineuses, du soufre injectable n'ont apporté aucun soulagement. Une radiographie de l'article faite il y a deux mois environ, révélait des lésions pouvant faire songer à la spécificité. Malgré un Bordet-Wassermann négatif, le chirurgien au vu de celle-ci se refuse à toute intervention et fait pratiquer deux séries de quinze injections de cyanure de Hg., qui n'ont apporté aucun soulagement.

Nous voyons alors la malade : l'articulation à première vue, a un aspect sensiblement normal. Aucun degré d'atrophie musculaire ou de gonflements notables. Les mouvements sont limités, surtout dans l'abduction, par la douleur, et la contracture musculaire. La palpation ne révèle aucune augmentation de la chaleur locale mais précise une douleur à la pression des régions antérieures et postérieures de l'article. La tête de l'humérus est sensible dans l'aisselle. La température est normale. L'examen pulmonaire négatif. On note à la pointe du cœur un léger souffle systolique, la T. A. est de 13/8 au Vaquez. Le foie et la rate sont normaux. Le bas-ventre légèrement douloureux surtout à droite. Le toucher montre un utérus un peu mou et augmenté de volume, un cul-de-sac droit légèrement comblé et douloureux. Au spéculum, le col laisse échapper un pus abondant et jaunâtre, dont l'analyse n'a pu être faite. L'examen du système nerveux et l'examen général ne révèlent aucune trace clinique de spécificité. Le passé génital de cette femme corrobore ces dernières données. Le Bordet-Was-

sermann et le Hecht sont à nouveau négatifs. Ce tableau clinique un peu complexe nous laisse hésitant sur la thérapeutique étiologique à employer.

Nous nous décidons à lutter tout d'abord contre le syndrome douloureux pour apporter à cette malade un soulagement, fut-il momentané. Recourant à l'histamine-histidine, nous pratiquons chaque jour quinze injections intradermiques périarticulaires (en tout deux cc. de la solution).

Après les deux premières séances, les douleurs s'atténuent au point de permettre à la malade une utilisation inusitée de son bras. Les nuits ont été presque bonnes. Les douleurs semblent se réveiller à nouveau après notre troisième injection. Les séances suivantes diminuent nettement la souffrance. La malade nous demande elle-même de poursuivre nos injections qui lui apportent un soulagement qu'elle qualifie de miraculeux. Pendant trois semaines, elle vaque presque sans douleur à ses occupations, après dix séances d'injections. Malgré tout, nous avons nettement l'impression que cette sédation relative ne sera que passagère, tant qu'une thérapeutique, si possible étiologique, n'aura pas été mise en œuvre. Le soulagement appréciable et inespéré que nos piqûres ont apporté à cette malade, nous autoriserons à l'avenir à ne jamais rejeter d'emblée, quelle que soit l'arthrite chronique en cause, une thérapeutique, symptomatique dans bien des cas, mais qui s'est montrée exceptionnellement curative dans des formes aussi rebelles que la nôtre à un diagnostic ferme et aux traitements multiples des arthrites chroniques.

CONCLUSION

Nous ne discuterons pas ici longuement la valeur des observations que nous venons d'exposer.

Le manque de recul et leur nombre restreint ne nous permettent guère de conclusions nouvelles dans une question qui a déjà fait l'objet de travaux autrement importants. Cependant ces quelques cas confirment l'action rapide et manifeste de l'histamine intradermique comme remède antialgique dans les manifestations rhumatismales courantes. Dans un cas de zona dont la douleur est si souvent rebelle à tout traitement, nous avons obtenu un résultat remarquable. Notre essai d'application de la méthode intradermique à un cas d'ulcère gastrique est encourageant dans une affection qui n'avait été traitée jusqu'ici que par les injections sous-cutanées d'histamine. Cette substance par voie intradermique semblerait donner des résultats au moins comparables à ceux de l'histidine.

Bref, la valeur antialgique de l'histamine dans des syndromes douloureux très divers n'est plus à discuter. On ne peut en dire autant du mécanisme même de cette action analgésique encore bien obscure.

A. Gajdos dans un récent article sur la question (Presse Médicale du 2 avril 1938) insiste à nouveau sur le rapprochement qu'il y a lieu de faire entre cette action analgésique et le triade de Lewis, qui semble la conditionner.

Le double fait que toute irritation cutanée peut provoquer l'apparition de la triade, et que par ailleurs cette irritation entraîne toujours la formation d'histamine au niveau de la zone cellulaire traumatisée, permet de considérer le phénomène de Lewis comme une réaction caractéristique de l'histamine.

Toute irritation cutanée provoquerait, comme le supposent Roussy et Mosinger, l'excitation d'un système nerveux périphérique « histaminergique » qui entraînerait l'excrétion d'histamine. Celle-ci libérée, agirait alors par son pouvoir antialgique sur les fibres nerveuses, diminuant ainsi la douleur. L'injection intradermique d'histamine apportant à doses élevées à l'organisme cette substance, au lieu de lui laisser le soin de la former, aurait une valeur analgésique plus durable et bien supérieure à l'irritation cutanée simple ou l'injection par la même voie de toute autre substance.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- LOEPER (M). — L'aminémie, *Presse Médicale*, n° 91, 13 novembre 1937.
- LESURE et THOMAS. — *Journal de Pharmacie et de chimie*, 1^{er} et 13 août 1937.
- LOEPER (M) et SIGUIER (F). — Les œdèmes des hépatiques *Paris Médical*, janvier 1936.
- LEMAIRE et VARAY. — Rapport au Congrès international de l'insuffisance hépatique, septembre 1937.
- LOEPER (M.). — La tyraminémie des hépatiques. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpitaux*, 1937.
- LOEPER (M.) et PERRAULT (M.). — *Académie de Médecine*, 1936.
- AKERBLOM (Eric). - - Symptômes rhumatismaux. Histaminose ou effet de substance H. *Munch. Mediz. Woch.* 8 mai 1936.
- BACONNET (A.). - - Le traitement des sympathalgies génitales par les injections intradermiques de chlorhydrate d'histidine. *L'Hôpital*, n° 399, janvier 1936 (B.).
- BETTMANN (E.). — Leipzig. Neue wege der Histaminbehandlung bei schmerzhaften Muskel, Nerven und Gelenkerrankungen. Nouvelle méthode de traitement

histaminique dans les douleurs musculaires, les douleurs nerveuses et les maladies articulaires. *Dtsch. Med. wscr.* 24 juin 1932.

BISSET (A. A.) et WOODMANSKY (A.). — Histamine in rheumatism. L'histamine dans le rhumatisme. *The Lancet*, 28 oct. 1933.

BISSET (A. A.) et WOODMANSKY (A.). — Study of the nail-bed capillaries and histamine response in rheumatism. Etude des capillaires de la base de l'ongle et de la réponse histaminique dans le rhumatisme. *The Lancet*, 17 sept. 1932.

BIVET (D) et Mlle STAUB. — Action protectrice des éthers phénoliques, au cours de l'intoxication histaminique. *Presse Médic.*, 20 février 1937.

BURKARDT (A. J.). — Berlin. Histaminwirkung bei Arthropathien. Action de l'Histamine dans les arthropathies. *Ther. der Gegenw.*, mai 1932.

CALDWELL (J. M.) et MAYO (J. G.). — Rochester. Cutaneous reactions to histamine : reactions in occlusive and spastic vascular disease and in chronic infectious arthritis. Réactions cutanées à l'histamine : les réactions dans les affections vasculaires occlusives et spastiques, et dans l'arthrite chronique infectieuse. *Arch. of. Int. Med.* march. 1931.

CONDAMIN (R.). — Un précurseur dans les traitements dermatomériques de certaines algies pelviennes : L. LAROYENNE, *Lyon Médical*, p. 453, n° 44, 31 octobre 1937.

COSTE (F.) et MANDE (R.). — Les injections paraarticulaires d'histamine dans le traitement de la coxarthrie.

- La Médecine Internationale Illustrée*, n° 1, janvier 1937.
- COSTE (F.) et FAUVET (J.). — Le forage médical de la hanche. *Presse Médicale*, 11 décembre 1935.
- DELHERM et GAJDOS (A. et M.). — L'Histamine. Vigot frères, 1935.
- DEUTSCH (D.). — Pest. Histamin zur Therapie rheumatischer Erkrankungen. L'Histamine dans la thérapeutique des maladies rhumatismales. *Med. Klinik*. n° 41, 1931.
- DICKER (E.). — Réactions locales des capillaires à l'Histamine et à l'acétylcholine, au cours des diverses variétés d'hypertension. *Presse Médic.* p. 1454, n° 75, 16 septembre 1936.
- DZSINICH (A.). — Le traitement des états allergiques, (asthme, bronchique, urticaire) par l'Histamine. *Orvosi Hetilap*. t. 79, n° 51, 21 déc. 1935. *Presse Méd.* n° 15, p. 45, 19 février 1936).
- EASTWOODIC (C. G.). — The injection of histamine in rheumatism. Injection d'histamine dans le rhumatisme. *J. Of. State Med.*, déc. 1935.
- FASQUELLE (R.), SAINT-YVES et MENARD. — L'histamine intradermique, traitement des algies. *Concours Médical*, p. 483, 14 février 1937.
- FIESSINGER (N), GAJDOS (H) et PANAOTOPPOULOS (E). — L'équilibre périodique au cours du choc histaminique. *Soc. de Biol.*, 5 décembre 1936.
- FIESSINGER (Noël) et GAJDOS (A.). — Urticaire et histamine, 1 vol. 22 frs, Vigot Frères, Edit. 23, rue de l'Ecole de Médecine, Paris, 1937.

- FRIEDLANGER et PETON. — Migräne u. ihre Behandlung mit Histamin. La migraine et son traitement par l'Histamine. *Med. Klin*, n° 39, p. 1416, 1937.
- GODLEWSKI (Michel). — Sur quelques résultats thérapeutiques obtenus avec des injections intradermiques de dérivés cocaïniques. *Soc. des Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*. Séance du 4 déc. 1936, (*Montpellier Médical*, p. 29, t. XI, n° 1, janvier 1937).
- GOVAERTS (A.). — L'Histamine dans le traitement des affections rhumatismales. *Bruxelles Médical*, n° 52, 29 octobre 1933.
- GUGGENHEIM (M.). — Les amines biologiques. Baillière et Fils, Edit. Paris, 1934.
- HAZARD (René). — Recherches récentes sur les actions exercées dans l'organisme par les doses minimales de quelques bases azotées. *Rev. de Path. comp. et d'hyg. Gén.* pp. 68/88, n° 484, janvier 1937.
- HELBRON (P.), LENORMAND (J.) et DARTIGUES (P.). — Traitement de l'angine de poitrine par certains acides animés. *Presse Méd.* p. 1585, 14 oct. 1933.
- JACCHIA (P.). — Sostanze ad azione istaminosimile e istamina nell a terapia delle poliartriti acuti. Substance d'action « histamina lika » et histamine dans la thérapie des polyarthrites aiguës. Fracostoro, 1931.
- JACOB (André). — Réflexions critiques sur l'ulcère digestif expérimental et humain et sur son traitement par l'Histamine. Rôle probable de l'histamine. Editions Universitaires de Strasbourg (1935).
- JACQUELIN (A.). — Asthme et histamine. *Progrès Médical*, n° 5, p. 164, 20 janvier 1937.

JOLTRAIN (Ed.). — Etats anaphylactiques et histamine. *Rév. de Pathol. comparée et d'Hyg. Générale*, pp. 665/688, n° 489, juin 1937.

KAUFMANN. — Zur Behandlung von Schmerzen mit Histamin. Traitement de la douleur par l'histamine. *Deutsch Med. Wchr.* n° 17, p. 660, 1932 et n° 42-43, 1929.

KLING (D. N.). — New York. Histamine therapy of rheumatic affection and disturbances of peripheral circulation. Thérapeutique des affections rhumatismales à l'histamine et des troubles de la circulation périphérique. *Ann. of. Surg.* avril 1934.

KENNA (Mac). — Les applications cliniques de l'histamine dans le rhumatisme. *The Lancet*, 9 juin 1934.

LAVALLEE (G.). — Les applications cliniques de

LAVALLEE (G.). — Un cas d'hypersensibilité au froid, traité par l'histamine et l'histaminase. *Concours Médical*, p. 1620, n° 21, 23 mai 1937.

LE BOUC. — Etude de l'histamine dans l'intoxication chronique éthylique. Thèse de Paris, février 1937.

MACKENNA (F. S.). — Droitchitch. The clinical application of histamine in rheumatism. Application clinique de l'histamine dans le rhumatisme. *The Lancet*, 9, th. of. June 1934.

RYTEL (A.), HIGIER (S.) et DZIEWANOWSKA. — Essai du traitement des maladies rhumatismales par les injections d'histamine. (*Polska Gazeta Lekarska*, n° 20 1934 (Cracovie). (Ext. de la *Revue du Rhumatisme*, n° 7, p. 594, juillet 1934.

SHANSON (B.) et EASTWOOD (C. G.). — The use and action of histamine in rheumatism. Emploi et action de l'histamine dans le rhumatisme. *The Lancet*, 9 th. of June 1934.

TAGE BJERINC. — L'influence de l'histamine sur la fonction rénale. *Acta Medica Scandinava*, vol. XCI, 1937.

TOURAINE, SOULIGNAC et PICQUART. — Traitement des douleurs du zona, par injections intradermiques d'histamine. *Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et de Syphil.* p. 453, n° 3, mars 1937.

TRUMPP (R.). — Berlin. Zur Wirkung der histaminbehandlung bei Muskelrheuma. Action du traitement histaminique dans le rhumatisme musculaire. *Munch. med. Wschr.* 19 février 1932.

UNGAR (G.), PARROT et POCOULE (A.). — Sur la présence de l'histamine dans le sang humain normal. (*C. R. des séances du 17 avril 1937 de la Soc. de Biol.* p. 1002, n° 12, 1937.

UNGAR (G.), PARROT et BOVET (B.). — Inhibition des effets de l'histamine sur l'intestin isolé du cobaye par quelques substances sympathicomimétiques et sympathicolytiques. *Soc de Biol.*, 6 février 1937.

UNGAR (G.) et POCOULE (A.). — Sur les voies d'élimination de l'histamine, et son absence dans les urines normales. (*C. R. de la Séance du 17 avril 1937 de la Soc. de Biol.* pp. 1204-1206, n° 12, 1937.

VERAN (Paul). — Traitement de l'angine de poitrine par les acides aminés. *Paris Médical*, pp. 274/277, n° 13, 31 mars 1934.

WEISSENBACH (R. J.), PERLES (L.) et FRANÇON (F.). —

Les injections intradermiques d'histamine dans le traitement des rhumatismes. *Revue de Médecine*, pp. 265/270, n° 5, mai 1937.

WEISSENBACH (R. J.), PERLES (L.) et FRANÇON (F.). —

Un nouveau procédé de la thérapeutique antirhumatismale : l'histamine en injections intradermiques. Traitement de choix de la douleur et de la contracture dans les rhumatismes aigus et chroniques et dans certaines névralgies. *Bruxelles Médical*, pp. 627/631, n° 17, 21 février 1937.

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, boul. St-Germain, Paris

